# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

## INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 498/04, A61K 31/42, C07D 487/04, A61K 31/495, 31/535 // (C07D 498/04, 265:00, 209:00) (C07D 487/04, 235:00, 209:00) (C07D 487/04, 241:00, 209:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

**WO 99/37652** 

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

29. Juli 1999 (29.07.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/00097

A1

(22) Internationales Anmeldedatum:

9. Januar 1999 (09.01.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 02 235.2

22. Januar 1998 (22.01.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). BAR-TEL, Stephan [DE/DE]; Margaretenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE).

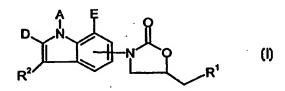
**AKTIENGE-**(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD. GE. GH. GM. HR. HU. ID. IL. IN, IS, JP. KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: TRICYCLIC INDOLENE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES
- (54) Bezeichnung: MIT TRICYCLISCHEN INDOLEN SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE



### (57) Abstract

The present invention relates to novel oxazolidinones of general formula (I) which are substituted with tricyclic indolene, wherein A, D, E, R1 and R2 have the meanings thus cited. The invention also relates to a method for the production and use thereof as medicaments, especially as antibacterial medicaments.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I), in welcher A, D, E, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien ·	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungam	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

# Mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992), sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 441 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

$$\mathbb{R}^2 \xrightarrow{\stackrel{\mathsf{F}}{\mathsf{N}}} \mathbb{R}^1 \qquad \text{(I)}$$

20

25

5

10

15

in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

$$R^{4}$$
  $L$   $R^{5}$  oder  $R^{9}$   $R^{10}$  bilden,

worin

5

20

25

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

10 Wasserstoff, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges
oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch
eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis

zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>'R<sup>15</sup>' substituiert sind,

worin

5

R<sup>14'</sup> und R<sup>15'</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

15

und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

- 20 R³ und R⁴ und/oder R⁵ und R⁶ gemeinsam Reste der Formel =O, oder =S bilden,
  - R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

5

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

10

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

15

worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

25

oder

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

30

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel

worin

5

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10

R<sup>22</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substutiert ist, oder

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocylcus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20

oder

25

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocylcus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

30

oder

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

5

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das
gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin
substituiert ist,

10

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

- R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- E für Wasserstoff oder für Halogen steht,

20

25

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

5

10

15

20

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Für die Bezeichnung der Anknüpfungsstelle desOxazolidingerüstes an den heterocyclischen Rest soll im Rahmen dieser Erfindung die folgende Nummerierung gelten:

$$\begin{array}{c|c}
 & A & E \\
 & 1 & 7 \\
 & 2 & 3 \\
 & R^2 & 3 \\
\end{array}$$

Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 5 und 6 angebunden. Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 5 angebunden.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt. Bevorzugt sind der Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und der Cyclohexylring.

5

15

20

25

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

5

$$R^4$$
 $R^5$ 
oder
 $R^5$ 
 $R^6$ 
oder
 $R^8$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
bilden,

worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

15

10

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist.

20

worin

25

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

5

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

15

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

20

25

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

worin

30

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der

Formel =O oder =S bilden

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

10

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

worin

15

- R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen 20 oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

25

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

30 R<sup>21</sup> einen Rest der Formel

$$\begin{array}{c} Q \\ \parallel \\ -C - R^{22} \end{array}$$
 oder  $-P(O)(OR^{23})(OR^{24})$  bedeutet,

worin

5

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10

R<sup>22</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder
 Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor
 oder Phenyl substituiert sind, oder
 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl,

15

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

20

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

25

oder

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

5

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das
gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin
substituiert ist,

10

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder für geradkettiges oder verzweigtes
  Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,
  - E für Wasserstoff oder für Fluor, Chlor oder Brom steht,

und deren Salze.

20

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

:

.(

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

$$R^{4}$$
 $R^{5}$ 
 $R^{6}$ 
oder
 $R^{9}$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
bilden,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

10

5

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

15

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das
gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin
substituiert ist,

20

- R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,
- E für Wasserstoff oder für Fluor steht,

25

und deren Salze.

Zu den besonders bevorzugten Oxazolidonen der allgemeinen Formel (I) gehören solche, in denen

worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

5

worin

10

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist

15

oder

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

5

10

15

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl substituiert ist

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

20

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

worin

25

- R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel

10

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

20

R<sup>22</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

25

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

5 bilden, worin

L' einen Rest der Formel =NR<sup>13</sup> bedeutet,

worin

10

R<sup>13</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Cyclopropyl bedeutet,

 $R^7$  und  $R^8 = O$  sind;

15

R9, R10, R11 und R12 Wasserstoff sind,

R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

20

E Wasserstoff bedeutet,

R1 -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> bedeutet,

worin

25

R<sup>20</sup> Wasserstoff ist und

worin

5

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

10

R<sup>22</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy, oder Amino oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino ist.

Dabei sind besonders Verbindungen der folgenden Formel bevorzugt:

15

worin

R<sup>21</sup> ausgewählt wird aus

20

und

R<sup>13</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl ist.

PCT/EP99/00097

Zu den ganz besonders bevorzugten Verbindungen gehören auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

$$R^{13} \qquad R^{13} \qquad R$$

10

in welcher

 $\mathbb{R}^{13}$ 

15

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder durch Phenyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino substituiert ist, oder Methoxycarbonyl bedeutet,

E für Wasserstoff oder Fluor steht,

und

5 R<sup>1</sup> für Hydroxy oder für einen Rest der Formel -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CO-R<sup>22</sup> oder -NH-CS-R<sup>22</sup> steht,

worin

- 10 R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3
  Kohlenstoffatomen, Amino, N-Methlyamino oder N,N-Dimethylamino bedeutet,
  - R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor steht,

und deren Salze.

15

20

25

R<sup>1</sup> steht besonders bevorzugt für einen Rest der Formel -NH-CO-R<sup>22</sup>, worin R<sup>22</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben kann.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

5

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10 überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

$$\begin{array}{c|c}
 & A & E \\
\hline
NH-CO_2-CH_2-C_6H_5 & (IV)
\end{array}$$

15

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 herstellt,

und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5

oder

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)

$$\mathbb{R}^{2}$$

$$\mathbb{R}^{2}$$

$$\mathbb{N}_{3}$$
(Ic)

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O)<sub>3</sub>-P oder Ph<sub>3</sub>P, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren, oder durch katalytische
Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)

in welcher

15 A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)

$$Y-CO-R^{22}$$
 (V)

in welcher

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung hat

und

5 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR<sup>22</sup> steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

15

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Umsetzung mit racmischen und enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

20

$$\mathbb{R}^{27}$$
 (VI)

in welcher

R<sup>27</sup> für Reste der Formeln NH-CO-R<sup>22</sup>, O-CO-R<sup>28</sup> oder NH-R<sup>29</sup> steht,

25

worin

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>28</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

und

R<sup>29</sup> eine Aminoschutzgruppe, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet,

10

eventuell unter Einwirkung eines Katalysators zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

anschließend zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Carbonyldiimidazol cyclisiert,

5

und im Fall  $R^{27}$  = NHR<sup>29</sup> anschließend in dem System Salzsäure/Dioxan die Aminoschutzgruppe unter Freisetzung der Aminfunktion abspaltet und anschließend wie unter [A] beschrieben mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) zu den entsprechenden Verbindungen mit  $R^1$  = NHCO- $R^{22}$  umsetzt,

10

und im Fall  $R^{27} = -O-CO-R^{28}$ , zunächst mit Kaliumcarbonat in Methanol zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) mit  $R^1 = OH$  umsetzt und abschließend eine Derivatisierung wie unter [B] beschrieben anschließt.

Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

- 1. Butyllithium
- 2. (R)-(-)-Glycidylbutyrat

[C]

Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptidchemie verwendeten Aminoschutzgruppen. Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlor-

ethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

5

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt werden.

10

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminium-hydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al) oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

15

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

20

25

30

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

10

15

20

30

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise Lithium-bistrimethylsilylamid oder n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C, vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Der Acylierungsschritt im Verfahren [B] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran

PCT/EP99/00097 WO 99/37652 - 33 -

oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

Die Reduktionen im Verfahren [B] erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion der Azide im Verfahren [B] erfolgt mit (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P und Salzsäure.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

25

5

10

15

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß mit Carbonyldiimidazol (CDI).

- Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofurans.
- Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Katalysator für das Verfahren [C] eignet sich im Rahmen der Erfindung

Kieselgel.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

20

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen, ebenfalls nach üblichen Methoden, abspaltet und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren [vgl. D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 987; Comprehensive Heterocyclic Chemistry Volume 4, 348-372 (1984); Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band, E6b2 915 - 1236, (1994)] hergestellt werden.

10

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV) und (VII) sind größtenteils neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (If) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

### MHK-Werte (μg/ml):

BspNr.	S. aureus 133	M. smegmatis DSM 43465			
1	. 1	2			
5	16	>32			
6	4	>32			
8	8	16			
10	2	1			
11	1	1			
12	2	2			
13	8	4			
14	0,25	0,5			
18	0,25	0,25			
19	0,25	0,25			
20	0,25	0,25			
21	4	4			
22	32	8			
24	16	8			
25	< 0,25	0,25			

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) (Ie) und (If) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie Mycobacterien, Corynebakterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

10

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime, gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

- Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.
- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

15

20

25

30

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamt-mengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die

erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

# Anhang zum experimentellen Teil

# Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

5 I Dichlormethan: Methanol

II Toluol: Ethylacetat

III Acetonitril: Wasser

IV Ethylacetat

V Petrolether: Ethylacetat

10 VI  $CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_{3(aq)}$ 

# Abkürzungen:

15 Z Benzyloxycarbonyl

Boc tert.Butoxycarbonyl

DMF Dimethylformamid

Ph Phenyl

Me Methyl

20 THF Tetrahydrofuran

CDI Carbonyldiimidazol

DCE Dichlorethan

### Ausgangsverbindungen

# Beispiel I

10

15

5 5-Nitro-indol-1,2-dicarbonsäureethylester

Unter Argon werden 5,65 g (0,235 mol) Natriumhydrid in 1000 ml abs.THF gelöst. Man kühlt auf 5°C ab und gibt portionsweise 50 g (0,214 mol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäureethylester zu. Es wird 30 min bei 5°C nachgerührt, dann die Kühlung entfernt und der Ansatz 1h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend werden 42,9 g (0,257 mmol) Ethylbromacetat zugesetzt und der Ansatz bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: ((Kieselgel) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

Nach Rühren über Nacht ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird vorsichtig mit 200 ml Wasser und mit 500 ml 10%iger Citronensäure versetzt. Es wird eingedampft und der entstehende Rückstand in Wasser suspendiert. Man rührt aus und saugt das Produkt ab. Es wird gut mit Wasser gewaschen und dann im Umluftschrank getrocknet.

Ausbeute 63,7 g (92,9 %)

20  $R_f$ : 0.54 / Dichlormethan MS (DCI) 338 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

# Beispiel II

5-Nitro-indol-1,2-dicarbonsäure

63 g (0,197 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 1000 ml THF gelöst. Man gibt 0,5 l 2N NaOH zu und erhitzt auf 60°C. DC-Kontrolle: ((CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (für Startmaterial) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/HCOOH = 100/10/8). Nach Rühren über Nacht ist die Spaltung komplett. Der Ansatz wird abgekühlt und mit 6N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Es wird am Rotationsverdampfer vom THF befreit und der Rückstand mit Wasser versetzt und nachgerührt. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus. Es wird abgesaugt und der Rückstand mit wenig kaltem Wasser neutral gewaschen. Das Produkt wird im Umluftschrank bei 75°C getrocknet.

Ausbeute: 54,97 g (93,6 %)

MS (ESI) 265 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

# Beispiel III und Beispiel IV

5

10

15

20

1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol (Beispiel III) und 1-(2-Hydroxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure (Beispiel IV)

Unter Argon werden 54 g (0,204 mol) der Verbindung aus Beispiel II in 1200 ml THF gelöst. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 820 ml BH3-THF Komplex (1 M in THF) über einen Tropftrichter zu. Es wird 30 min bei 0°C nachgerührt,dann auf RT gebracht und bei Raumtemperatur weiter nachgerührt. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach Rühren über Nacht ist kein Startmaterial mehr nachweisbar, laut HPLC aber noch 18% der Monocarbonsäure. Es werden nochmals 100 ml BH<sub>3</sub>-THF Komplex (1 M in THF) zugesetzt; trotzdem ist keine weitere Reduktion erkennbar. Der Ansatz wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 2N NaOH versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist (pH = 8-9). Es wird mit 200 ml Wasser versetzt und am Rotationsverdampfer vom THF befreit. Man gibt nochmals 800 ml Wasser zu und stellt mit 6N HCL auf pH = 2. Das ausfallende Produkt wird nachgerührt und dann abgesaugt,mit Wasser nachgewaschen und dann im Umluftschrank bei 70°C getrocknet. Laut HPLC Gemisch aus 1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol und 1-(2-Hydroxyethyl)-5-Nitro-indol-2-carbonsäure im Verhältnis = 85/15. Das abgesaugte Produkt wird in 3000 ml Essigester aufgenommen und jeweils mit 300 ml 2N NaOH extrahiert (10 mal). Die org. Phase wird 1x mit Wasser und 1x mit ges.NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO4 getrocknet und dann einrotiert und im HV getrocknet. Man erhält 21,8 g (44%) 1-(2-Hydroxyethyl)-2hydroxymethyl-5-nitro-indol.

25 MS (DCI) 254 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

Die basischen Extrakte werden unter Eiskühlung auf pH 2 gestellt. Es wird nachgerührt und dann vom ausgefallenen Produkt abgesaugt und im Umluftschrank getrocknet. Man erhält so 3,15 g (4,9%) 1-(2-Hydroxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure in einer Reinheit von 80%.

5 MS (ESI-negativ) 249 (M-H)

### Beispiel V

1-(2-Methansulfonyl-ethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol

10

15

Unter Argon werden 3 g (12,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel III in 45 ml Pyridin gelöst. Man kühlt auf 0°C ab und gibt langsam 1,454 g (12,7 mmol) Methansulfonsäurechlorid zu. Es fällt ein Niederschlag aus. Es wird bei 0°C nachgerührt. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz setzt sich sehr langsam um, nach 6h ist immer noch Startmaterial erkennbar. Es werden daher nochmals 0,435 g Methansulfonsäurechlorid zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverampfer vom Pyridin befreit.

Rohausbeute: 1.6 g braunes Öl

20

Die Rohausbeute wird über eine Kieselgelsäule gereinigt; Laufmittel  $CH_2Cl_2/CH_3OH = 100/2$ . Man erhält neben dem Produkt auch 0,83 g Startmaterial.

Ausbeute 0.42 g (10,5 %)

R<sub>f</sub>: 0.36 / (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

#### Beispiel VI

8-Nitro-3,4-dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol

Unter Argon werden 60 mg (1,5 mmol) Natriumhydrid in 10 ml THF suspendiert auf 0°C abgekühlt. Es wird eine Lösung von 470 mg (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 10 ml THF zugegeben und der Ansatz langsam auf Raumtemperatur gebracht und nachgerührt. DC-Kontrolle: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach 6h ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird mit ges.NaCl-Lsg. versetzt und 3x mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lsg. nachgewaschen und dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man engt ein und trocknet am HV.

Ausbeute 505 mg (Rohprodukt)

### 15 Beispiel VII

8-Amino-3,4-dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol

Unter Argon werden 350 mg (1,05 mmol) des Rohproduktes der Verbindung aus Beispiel VI in 15 ml THF gelöst. Man gibt zwei Spatelspitzen Raney-Nickel zu und addiert unter Rühren langsam 0,31 ml (1,58 mmol) einer 25 %igen wässrigen Hydrazinhydratlösung (starke Gasentwicklung). Der Ansatz wird bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach 15 min ist keine Gasentwicklung mehr erkennbar. Laut DC hat sich der Ansatz zum gewünschten

Produkt umgesetzt. Es wird vom Raney-Nickel abgetrennt, mehrmals nachgewaschen und die Lösung zur Trockene eingedampft.

Rohausbeute: 202 mg

Die Rohausbeute wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH=100/4) Geeignete Fraktionen werden eingedampft und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute 129,4 mg (65,4 %)

R<sub>f</sub>: 0.52 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

10 MS (DCI) 189 (M+H)<sup>+</sup>

#### **Beispiel VIII**

(2R)-3-(3,4-Dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-

15 acetamid

140 mg (0,744 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Man gibt 73 mg (0,632 mmol) (2S)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid in 5.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu und gibt in die dunkle Lösung 3.0 g Kieselgel. Es wird bis zur Trockene eingedampft und der entstehende Rückstand bei Raumtemperatur 48 h stehen gelassen. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/7.5 eluiert. Geeignete Fraktionen werden eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Neben 66 mg Startmaterial erhält man das gewünschte Produkt.

25 Ausbeute 78,8 mg (41,1 %)

 $R_f: 0.45 (10/1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH})$ 

10

MS (ESI) 304 (M+H)+

### Beispiel IX

5 5-Amino-indol-2-carbonsäureethylester

10 g (42,7 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäureethylester werden in 500 ml Methanol und 300 ml THF gelöst. Man gibt 1 g Palladium/Kohle (10%) zu und beschickt mit Wasserstoff. Verbrauch: 3200 ml. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach 2h ist keine Wasserstoffaufnahme mehr erkennbar, laut DC hat sich der Ansatz umgesetzt. Es wird über Kieselgur abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Man rotiert ein und versetzt den entstehenden Rückstand mit Diethylether. Es wird ausgerührt und dann abgesaugt. Der Feststoff wird im HV getrocknet.

15 Ausbeute 7,5 g (86%)

R<sub>f</sub>: 0.5 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 205 (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel X

(2R,S)-3-(2-Ethoxycarbonyl-indol-5-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid

Analog der Vorschrift des Beispiels VIII erhält man aus 10 g (49 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 4,8 g (42 mmol) (2S,R)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid das Zielprodukt als Racemat.

Ausbeute: 4,06 g (24%)

MS (ESI) 320 (M+H)+

10

### **Beispiel XI**

3,4-Dihydro-8-nitro- $\{1,4\}$ oxazino[4,3-a]indol-1-on

3,1 g der Verbindung aus Beispiel IV werden in 100 ml Toluol suspendiert, mit 0,68 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider gekocht. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach Rühren über Nacht ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird mit Methylenchlorid in Lösung gebracht, auf Kieselgur aufgezogen und über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/2). Geeignete Fraktionen werden eingedampft und am HV getrocknet. Man erhält 2,14 g (91,5%) des gewünschten Produkts.

R<sub>f</sub>: 0.8 (100:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 233 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel XII**

 $3,4\text{-}Dihydro-8\text{-}amino-\{1,4\} oxazino \\ [4,3\text{-}a] indol-1\text{-}on$ 

5

10

15

Unter Argon wird 1 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 150 ml THF gelöst. Man gibt eine Spatelspitze Raney-Nickel zu. Unter Rühren wird langsam mit 1,26 ml (6,46 mmol) einer 25%igen Hydrazinhydratlösung in Wasser versetzt (starke Gasentwicklung) und bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: Kieselgel/Essigester pur). Nach 1h ist keine Gasentwicklung mehr erkennbar. Der Ansatz wird vom THF abdekantiert. Der Rückstand wird 5x mit THF ausgerührt und jeweils dekantiert. Die vereinigten THF-Fraktionen werden über Kieselgur filtriert und dann zur Trockne eingedampft. Der entstehende Rückstand wird mit Diethylether versetzt, kurz ausgerührt und dann abgesaugt. Man trocknet im HV. Rohausbeute: 728,6 mg gelber Feststoff, der ohne weitere Behandlung für die Folgereaktionen eingesetzt wird.

### **Beispiel XIII**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propylacetamid

5

10

240 mg der Verbindung aus Beispiel XII und 171 mg (2S)-2,3-Epoxy-propylacetamid werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt 5 g Kieselgel (40-63  $\mu$ m) zu und rotiert den Ansatz bis zur Trockene ein. Der Ansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz wird auf 100 g Kieselgel gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH=100/7,5 eluiert. Man erhält 76,1 mg des Zielprodukts.

 $R_f$ : 0.11 (100/5  $CH_2Cl_2/CH_3OH$ )

MS (DCI) 318 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel XIV**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-carbaminsäuremethylester

5

15

Analog der Vorschrift des Beispiels XIII erhält man aus 240 mg der Verbindung des Beispiels XII und 173 mg (2S)-2,3-Epoxy-propyl-carbaminsäuremethylester 359 mg des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.23 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

10 MS (DCI) 334 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel XV**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-propionamid

Analog der Vorschrift des Beispiels XIII erhält man aus 240 mg der Verbindung des Beispiels XII und 204 mg (2S)-2,3-Epoxy-propyl-propionamid 182 mg des Zielprodukts.

20 R<sub>f</sub>: 0.18 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

5

10

15

MS (DCI) 332 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel XVI**

2-Methylaminomethyl-5-nitro-indol

6.1 g (27.8 mmol) der Verbindung des Beispiels XXVI in 120 ml THF werden mit 7.92 ml (83.5 mmol) einer 1 M Lösung von Boran-Dimethylsulfid in THF versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 h werden nochmals 2.6 ml der 1 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in THF zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlung wird mit 230 ml 6 M HCl versetzt, 2 h auf 80°C erhitzt, abgekühlt, mit 500 ml 3N NaOH alkalisch gestellt, 5mal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 50:1). Man erhält 1.3 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

MS (ESI): 206 (M+H)

### **Beispiel XVII**

20

1,2-Dihydro-2-methyl-7-nitro-imidazo[1,5-a]indol-3-on

210 mg (1.02 mmol) der Verbindung des Beispiels XVI in 100 ml DMF werden auf 100-110 °C erhitzt und über 40 min portionsweise mit 249 mg (1.53 mmol) Car-

bonyldiimidazol in 8 ml DMF versetzt. Man erhitzt insgesamt für 3 h, stellt nach Abkühlen mit 1 M HCl sauer und extrahiert 5mal mit EE. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100:1). Man erhält 132 mg der Titelverbindung.

MS (ESI): 232 (M+H)

### **Beispiel XVIII**

5

15

7-Amino-1,2-dihydro-2-methyl-imidazo[1,5-a]indol-3-on

135 mg (0.58 mmol) der Verbindung des Beispiels XVII und 152 mg (2.34 mmol) Ammoniumformiat werden in 30 ml Ethanol mit 150 mg 10% Palladium auf Aktiv-kohle versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat einrotiert und der Rückstand mit 1 M Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und 3mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Man erhält 94 mg des Amins der Titelverbindung. MS (ESI): 202

# **Beispiel XIX**

(2R,S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-imidazo[1,5-a]indol-7-yl)amino-2-hydroxypropyl-acetamid

5

Analog der Vorschrift des Beispiels VIII erhält man aus der Verbindung des Beispiels XVIII und (2S,R)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid das Zielprodukt als Racemat.

Ausbeute: 67%

10

MS (ESI): 317 (M+H)

### Beispiel XX

 $1\hbox{-}(N,N\hbox{-Benzyl-methyl-2-aminoethyl})\hbox{-}5\hbox{-}nitroindol\hbox{-}2\hbox{-}carbons\"{a}ureethylester$ 

15

20

20 g (0,854 mol) 5-Nitroindol-2-carbonsäureethylester werden in 800 ml Dimethylformamid vorgelegt und 18,9 g (0,859 mol) N-(2-Chlorethyl)-methyl-benzylamin Hydrochlorid zugesetzt. Anschließend werden langsam 7,49 g (1,95 mol) Natriumhydrid (60%) zugegeben und eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit WO 99/37652 PCT/EP99/00097

Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) chromatographiert.

Ausbeute: 17,6 g (54% d.Th.)

Schmp.: 113-115°C

5 R<sub>f</sub> (I, 100:4): 0,71

# **Beispiel XXI**

8-Amino-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on

10

15

45,9 g (0,12 mol) der Verbindung des Beispiels XX werden in 850 ml Ethanol und 46 ml Wasser mit 10,53 g Palladiumhydroxid bei 60°C und 50 bar hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und die Lösemittel einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) chromatographiert.

Ausbeute: 16,37 g (63% d.Th.)

Schmp.: 240-244°C

R<sub>f</sub> (I, 100:4): 0,36

# **Beispiel XXII**

8-(Benzyloxycarbonylamino)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on

5,56 g (25,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI werden in 53 ml Wasser, 44 ml THF und 53 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung vorgelegt. Bei 0°C werden 4,14 ml Chlorameisensäurebenzylester zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:3) chromatographiert.

Ausbeute: 7,55 g (83% d.Th.)

Schmp.: 213°C R<sub>f</sub> (I, 9:1): 0,68

# 15 Beispiel XXIII

(2R)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid

20 1,08 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI und 0,69 g (5,99 mmol) (R)-2,3-Epoxypropyl-1-acetamid werden in 100 ml Chloroform mit 12,5 g Kieselgel zwei Tage unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird einrotiert und das Produkt durch - 56 -

Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) gereinigt.

Ausbeute: 0,665 g (40% d.Th.)

 $R_f(I, 10:1): 0,21$ 

5

### **Beispiel XXIV**

2,3-Dihydro-2-methyl-8-nitro-pyrazino[1,2-a]indol-1,4-dion

1 g (4,874 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure werden mit 12 ml Thionylchlorid in 10 40 ml THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Methyl-tert.butylether versetzt und erneut einrotiert. Anschließend wird zur Lösung von 0,76 g (4,95 mmol) Sarcosinethylester Hydrochlorid und 1 g (10 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan bei 0°C die Suspension des oben erhaltenen Säurechlorids in 40 ml Dichlormethan 15 gegeben. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird eine Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt, gründlich mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,697 g (55% d.Th.) 20

Schmp.: 248-249°C

 $R_{c}(1, 50:1): 0,24$ 

#### **Beispiel XXV**

8-Amino-2,3-dihydro-2-methyl-pyrazino[1,2-a]indol-1,4-dion

5 0,50 g (1,93 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIV werden mit 0,48 g (7,7 mmol) Ammoniumformiat und 80 mg Pd/C (10%) in 30 ml Ethanol 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und gut mit DMF nachgewaschen. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 346 mg (78% d.Th.)

10 R<sub>f</sub> (I, 20:1): 0,29

#### **Beispiel XXVI**

5-Nitro-indol-2-carbonsäuremethylamid

15

20

25

8,30 g (40,3 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure werden mit 90 ml Thionylchlorid in 350 ml THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Methyl-tert.butylether versetzt und erneut einrotiert. Der Rückstand wird in 250 ml THF aufgenommen und bei 0°C 44,3 ml einer 2 M Methylamin-Lösung in THF zugetropft. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird unter DC-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 50:1 -> 20:1 -> 10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 6,63 g (75% d.Th.)

Schmp.: >310°C R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,46

# 5 Beispiel XXVII

10

15

2-Methyl-8-nitro-pyrazino[1,2-a]indol-1,3,4-trion

3,48 g (15,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI werden unter Argon in 80 ml Pyridin und 80 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung aus 8,69 g (63 mmol) Ethylchloroformylformiat in 80 ml Dichlormethan zugetropft. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird über Nacht nachgerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und gründlich mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 4,2 g (96% d.Th.)

Schmp.: 281 - 286°C

R<sub>f</sub> (I, 20:1): 0,31

### **Beispiel XXVIII**

8-Amino-2-methyl-pyrazino[1,2-a]indol-1,3,4-trion

5 200 mg (0,73 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII werden mit 180 mg (2,9 mmol) Ammoniumformiat und 30 mg Pd/C (10%) in 15 ml Ethanol 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und gut mit DMF nachgewaschen. Die Lösemittel werden einrotiert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit konzentrierter Ammoniaklösung der pH-Wert auf 8 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 58 mg

Schmp.: >320°C

 $R_f(1, 20:1): 0,42$ 

15

### **Beispiel XXIX**

(5R,S)-3-(2-Ethoxycarbonyl-indol-5-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 4 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel X und 2,44 g (15 mmol) CDI das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3 g (85%)

 $R_f: 0.22 \text{ (CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=100:5)}$ MS (ESI) 346 (M+H)

### **Beispiel XXX**

5

10

15

20

1,2-Dihydro-2-methyl-8-nitro-4H-pyrazino[1,2-a]indol-3-on

460 mg (2.24 mmol) der Verbindung des Beispiels XVI in 10 ml Dichlormethan werden mit 1.24 ml (9 mmol) Triethylamin und anschließend mit 434 mg (2.47 mmol) Chloressigsäureanhydrid versetzt. Es wird 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt, zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, von unlöslichem abfiltriert, die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Phasen eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Metahnol 100:1). Man erhält 210 mg des Chloracetamides. 200 mg (0.71 mmol) dieser Zwischenverbindung werden in 30 ml Aceton nach Zugabe von 5g Kaliumcarbonatpulver über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100/0.5). Es werden 89 mg der Zielverbindung erhalten.

MS (DCI): 263 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

### **Beispiel XXXI**

8-Amino-1,2-dihydro-2-methyl-4H-pyrazino[1,2-a]indol-3-on

- 89 mg (0.36 mmol) der Verbindung des Beispiels XXX und 94 mg (1.45 mmol) Ammoniumformiat werden in 10 ml Ethanol mit 200 mg 10% Palladium auf Aktiv-kohle versetzt und 5 min unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, gut mit Ethanol gewaschen, das Filtrat einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 65 mg des Amins.
- 10 MS (DCI): 216 (M+H)<sup>+</sup>

### **Beispiel XXXII**

(2R)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-

15 hydroxy-propylacetamid

Analog zur Vorschrift des Beispiels XIII erhält man das Zielprodukt.

Ausbeute: 33 %

MS (ESI): 331 (M+H)+

# **Beispiel XXXIII**

1-(N-Benzyl-2-aminoethyl)-5-nitroindol-2-carbonsäureethylester

Analog der Vorschrift des Beispiel XX erhält man bei der Umsetzung mit 2-Chlorethylbenzylamin die Titelverbindung.

Ausbeute: 57% d.Th.

Schmp.: 122°C

R<sub>f</sub> (Dichlormethan): 0,57

10

20

# **Beispiel XXXIV**

8-Amino-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on

Analog der Vorschrift des Beispiel XXI erhält man bei der Umsetzung der Verbindung XXXIII die Titelverbindung.

Ausbeute: 55% d.Th.

Schmp.: 259°C

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,35

# **Beispiel XXXV**

(2R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propylacetamid

5

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXXIV die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 67% d.Th.

 $R_{\rm f}(I, 5:1): 0,3$ 

10

### Beispiel XXXVI

(2R)-3-(2,3-Dihydro-1,4-dioxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid

15

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXV die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 31% d.Th.

 $R_{\rm f}$  (I, 10:1): 0,23

20

# **Beispiel XXXVII**

(2R)-3-(1,3,4-Trioxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propylacetamid

5

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXVIII die Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 6% d.Th.

 $R_f(I, 10:1): 0,33$ 

10

# Herstellungsbeispiele

# Beispiel 1

5 (5S)-3-(3,4-Dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Unter Argon werden 73,7 mg (0,243 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII in 3 ml THF gelöst. Man gibt 79 mg (0,486 mmol) CDI zu, erhitzt zum Rückfluß und läßt über Nacht nachrühren. DC-Kontrolle: (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 10/1). Es werden nochmals 39 mg (0,243 mmol) CDI zugesetzt und 6 h nachgerührt. Der Ansatz wird abgekühlt, zur Trockene eingedampft und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH=100:7.5. Geeignete Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Es wird am HV getrocknet.

15 Ausbeute 60,3 mg (75,4 %)

R<sub>f</sub>: 0.55 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 330 (M+H)

### **Beispiel 2**

20

10

(5R,S)-3-(2-Benzyl-imidazo[1,5-a]indol-1,3-dion-7-yl-)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

5

15

Unter Argon werden 20 mg (0,058 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIX 16 mg (0,116 mmol) Benzylisocyanat und 5,9 mg (0,058 mmol) Triethylamin zusammengegeben und auf 80°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird unter DC-Kontrolle nachgerührt. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach 1.5 h ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird abgekühlt und und mit 1 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht. Die Lösung wird auf 2 DC-Kieselgelplatten ( 10 x 20 cm ) aufgetragen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH eluiert. Man erhält 3,9 mg (15,5 %) der gewünschten Verbindung.

10 R<sub>r</sub>: 0.19 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH) MS (ESI) 433 (M+H)

Analog zu der Vorschrift des Beispiels 2 werden die in Tabelle 1 genannten Verbindungen hergestellt:

# Tabelle 1

5	(C. 1	R <sub>f</sub> Lauf-	Aus-	Herstell-	MS	MW.
Bsp	Struktur	mittel (VII)	beute	menge		
Nr.	0	0.19 /100:5	15.5	3.9 mg	ESI 433	432,44
3	CH CH					
4	H,C. 0 1 1 1 2 C	0.26/100:5	5,6	1.5 mg		462.47
5	H <sub>2</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	0.41 / 100:5	34,3	7.6 mg	ESI 383	382,38
6	H,C N N N O C LL.	0.41 / 100:5	20,4	4.7 mg	ESI 421	398,42

Bsp	Struktur	R, Lauf-	Aus-	Herstell-	MS	MW
Nr.		mittel (VII)	beute	menge		
7	O N O CH <sub>3</sub>	0.41 / 100:5	36,6	9.00 mg	ESI 425	424,46
\$	H <sub>3</sub> C N N O CH	0.37 / 100:5	34	7.3 mg	ESI 371	370,37
9	H <sub>3</sub> C N CH	0,59 / 100:5	10,2	2,2 mg	ESI 373	372,41

# Beispiel 10

5 (5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 76 mg der Verbindung des Beispiels XIII und 58 mg CDI in 10 ml THF 26 mg (31%) des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.42 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

5 MS (ESI) 344 (M+H)<sup>+</sup>

# Beispiel 11

10

(5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-carbomethoxymethyl-2-oxazolidinon

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 350 mg der Verbindung des Beispiels XIV und 255 mg CDI in 10 ml THF 53 mg (14%) des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.34 (Essigester)

15 MS (ESI) 360 (M+H)<sup>+</sup>

# Beispiel 12

(5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-propionaminomethyl-2-oxazolidinon

5

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 180 mg der Verbindung des Beispiels XV und 132 mg CDI in 10 ml THF 11,7 mg (6%) des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>:0.51 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (DCI) 358 (M+H)+

10

# Beispiel 13

(5R,S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-imidazo[1,5-a]indol-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

15

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus der Verbindung des Beispiels XIX und CDI die Titelverbindung.

Ausbeute: 27 %

WO 99/37652 - 71 -

MS (ESI): 343 (M+H)

R<sub>f</sub>: 0.46 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

### **Beispiel 14**

5

#### Methode A

3,4-Dihydro-8-[5-(R)-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl)]-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on

PCT/EP99/00097

10 6,1 g (17,46 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 78 ml THF p.a. bei -78°C vorgelegt. Es werden 7 ml (17,5 mmol) 2,5 M n-Butyllithium in Hexan zugetropf, indem zunächst 1/3 der Menge zugegeben wird, und die restlichen 2/3 zusammen mit 2,5 ml (17,5 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugegeben werden. Es wird über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird mit 87 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und die organische Phase einrotiert. Die vereinigten Rohprodukte werden in Methanol mit 2 g Cäsiumcarbonat unter DC-Kontrolle Rückfluß gekocht Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan:Methanol 100:5) chromatographiert.

20 Ausbeute: 2,85 g (52% d.Th.)

Schmp.: 263°C

 $R_f(I, 100:5): 0.19$ 

### Beispiel 14

### Methode B

7,74 g (88 mmol) tert.-Amylalkohol werden unter Argon in 10 ml Hexan gelöst und bei –30 bis –20°C 23,5 ml (59 mmol) 2,5 M Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft. Die entstandene Lösung wird zur bei 0°C rührenden Lösung von 9,5 g (27,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII in 40 ml Dimethylacetamid getropft und 15 Minuten nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C 4,9 g (34 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugetropft. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird drei Stunden nachgerührt und anschließend unter Eisbad-Kühlung ein Gemisch aus 84 ml Wasser, 41 ml Methanol und 5,2 ml Essigsäure zugetropft. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6,73 g (78 % der Theorie)

Fp.: 274-278°C

15

5

10

#### Beispiel 15

3,4-Dihydro-8-[5-(R)-(methylsulfonyloxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on

20

1,3 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden in 70 ml Pyridin vorgelegt. Es werden 0,5 ml Methansulfonsäurechlorid zugegeben und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung nachgerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und das Produkt abgesaugt.

25 Ausbeute: 720 mg (43% d.Th.)

 $R_{\rm f}(1, 9:1) = 0.6$ 

## **Beispiel 16**

8-[5(R)-(Azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-

5 pyrazino[1,2-a]indol-1-on

1,6 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 werden mit 780 mg (11,9 mmol) Natriumazid in 5 ml DMF 8 Stunden auf 70°C erwärmt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und das Produkt isoliert.

10 Ausbeute: 770 mg (56% d.Th.)

Schmp.: 175-180°C

 $R_f(I, 9:1): 0,57$ 

### **Beispiel 17**

15

20

8-[5(S)-(Aminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino-[1,2-a]indol-1-on Hydrochlorid

770 mg (2,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16 werden in 1,8 ml Ethylenglykoldimethylether und 0,316 ml Trimethylphosphit bei 100°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 0,452 ml 6 N Salzsäure versetzt und erneut bis zu vollständigen Umsetzung unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand mit Methanol verrieben.

Ausbeute: 790 mg (quantitativ)

Schmp.: > 260°C

5  $R_f(I, 5:1): 0,11$ 

## Beispiel 18

10

15

25

(5S)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

#### Vorschrift A:

150 mg (0,428 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei 0-5°C mit 0,1 g (0,94 mmol) Triethylamin und anschließend mit 40 mg (0,449 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird der Ansatz direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Dichlormethan / Methanol 100:4 chromatographiert. Das Produkt wird mit Essigester zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 117 mg (76% d.Th.)

20 Schmp.: 243°C

 $R_{\rm f}$  (I, 10:1): 0,30

#### Vorschrift B:

665 mg (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII und 392 mg (2,4 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 50 ml THF drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach

Zugabe von 195 mg (1,2 mmol) Carbonyldiimidazol wird nochmals 4 Stunden gekocht. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) chromatographiert.

Ausbeute: 433 mg (63% d.Th.)

Schmp.: 241°C

5

 $R_f(I, 10:1): 0,30$ 

Analog der Vorschrift des Beispiels 18A werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 2

BspNr.	R <sup>22</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	256°C
20	-OCH <sub>3</sub>	56	216°C

15

## **Beispiel 21**

(5S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon

Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 erhält man das Zielprodukt.

Ausbeute: 31 %

MS (DCI):  $357 (M+H)^+$ ,  $374 (M+NH4)^+$ 

5 R<sub>r</sub>: 0.56 (Dichlormethan/Methanol 10:1)

Analog der Vorschrift des Beispiels 18 (Vorschrift B) werden die in der Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

## 10 Tabelle 3

Bsp	Struktur	Ausbeute	Fp. (°C)	°R <sub>f</sub>
Nr.		(% d.Th.)		
22	H <sub>3</sub> C <sub>N</sub> /O	17	286 (Z)	0,31
	CH3			(I, 10:1)

Bsp Nr.	Struķtur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	°R <sub>r</sub>
23	H <sub>3</sub> C-N N O CH <sub>3</sub>	42	230 - 3	0,63 (I, 10:1)
24	HN N N O N O N O N O N O N O N O N O N O	28	278 (Z)	0,46 (I, 5:1)

## **Beispiel 25**

(5S)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2a]indol-8-yl)-5-methoxythio-carbonylaminomethyl-2-oxazolidinon (BSP 3010, BAY 41-7307)

5

10

2,4 g (6,84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 130 ml Methanol vorgelegt und 3,1 g (24 mmol) N-Ethyldiisopropylamin und 1,67 g (13,7 mmol) Thiokohlensäuremonothiothiomethylester zugegeben und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 50:1 → 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,04 g (76 % der Theorie)

15 Schmelzpunkt: 226°C

 $R_f(I, 10:1): 0,53$ 

5

10

15

20

### Patentansprüche

1. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlen-

stoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

5

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

oder

15

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>'R<sup>15</sup>' substituiert sind,

worin

20

R<sup>14'</sup> und R<sup>15'</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O, oder =S bilden,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

worin

15

5

10

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

20

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

25

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

30

worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

10

oder

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

15

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel

$$\begin{array}{ccc}
Q \\
II \\
-C - R^{22}
\end{array}$$
 oder  $-P(O)(OR^{23})(OR^{24})$  bedeutet,

20

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

25

R<sup>22</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substutiert ist, oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis

6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocylcus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N

und/oder O bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

5

oder

 $R^{22}$ 

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocylcus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15

oder

R<sup>22</sup>

einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

20

worin

25

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über Ngebundenes Morpholin substituiert ist,

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,
- E für Wasserstoff oder für Halogen steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

- 2. Oxazolidinone der allgmeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
- A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

$$R^4$$
 $R^5$ 
oder
 $R^8$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{12}$ 
worin

15

5

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

20

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl,
Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch
Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

5

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

Brom substituiert ist,

10

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

R3, R4, R5 und R6 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder

20

25 oder

R3 und R4 und/oder R5 und R6 gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

30

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

5

worin

10

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

15

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

20

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

worin

25

- R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

5

10

 $R^{20}$ Wasserstoff bedeutet,

und

 $R^{21}$ 

einen Rest der Formel

oder  $-P(O)(OR^{23})(OR^{24})$ 

bedeutet,

worin

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, Q

 $R^{22}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

20

15

 $R^{22}$ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

25

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

30

oder

 $R^{22}$ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl 5 oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist, 10 oder einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,  $R^{22}$ worin 15 R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über Ngebundenes Morpholin substituiert ist, 20 R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, 25 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder für geradkettiges oder ver- $R^2$ zweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

für Wasserstoff oder für Fluor, Chlor oder Brom steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

E

- 3. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, in welcher
- A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

$$R^4$$
 $R^5$ 
oder
 $R^8$ 
 $R^{10}$ 
 $R^{11}$ 
 $R^{12}$ 
worin

10

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

15

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist

25

20

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

10

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

oder

15

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

20

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl substituiert ist

25

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

30

und/oder

PCT/EP99/00097

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

5

worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

15

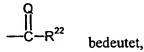
oder

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

20

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel



25

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

R<sup>22</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

10

5

15

20

PCT/EP99/00097

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über Ngebundenes Morpholin substituiert ist,

5

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

10

E für Wasserstoff oder für Fluor steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

4. Oxazolidone nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

15

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

20

bilden, worin

L' einen Rest der Formel =NR<sup>13</sup> bedeutet,

worin

25

R<sup>13</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Cyclopropyl bedeutet,  $R^7$  und  $R^8 = O$  sind;

 $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  Wasserstoff sind,

5 R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

E Wasserstoff bedeutet,

R<sup>1</sup> -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> bedeutet,

worin

10

15

20

25

R<sup>20</sup> Wasserstoff ist und

R<sup>21</sup> —C—R<sup>22</sup> bedeutet,

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

R<sup>22</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy, oder Amino oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, welche die folgende Formel aufweist

5

10

15

worin

R<sup>21</sup> ausgewählt wird aus

R<sup>13</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl ist.

6. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

$$R^{13} \qquad R^{13} \qquad R$$

in welcher

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3  $R^{13}$ Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder durch Phenyl substituiert ist, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino substituiert ist, oder Methoxycarbonyl bedeutet,

E

für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 und

> $R^{I}$ für Hydroxy oder für einen Rest der Formel -OSO2-CH3, -NH-CO-R22 oder -NH-CS-R22 steht,

5

worin

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Amino, N-Methylamino oder N,N-Dimethylamino bedeutet,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

10

15

- 7. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 8. Verwendung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
  - 9. Arzneimittel enthaltend Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International ilication No PCT/EP 99/00097

A. CLASSIF IPC 6	//(C07D498/04,265:00,209:00),(C07D487/04,235:00,209:00), (C07D487/04,241:00,209:00)					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS						
Minimum do	cumentation searched (classification system followed by classification $C07D-A61K$	symbols)				
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent that suc	th documents are included in the fields sea	arched			
Electronic da	ata base consulted during the international search (name of data base	and, where practical, search terms used)				
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relev	rant passages	Relevant to claim No.			
A	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29 May 1 see claims 1,9	1997	1,7			
А	EP 0 311 090 A (DU PONT) 12 April see page 18, line 25 - line 50; c	1,7				
			·			
Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.			
"T" later document published after it or priority date and not in conflict cannot be considered to be of particular relevance  "E" earlier document but published on or after the international filing date  "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  "A" later document published after the or priority date and not in conflict cited to understand the principal cited to understand			the application but early underlying the claimed invention to be considered to be considered to be comment is taken alone claimed invention inventive step when the ore other such docupus to a person skilled			
	22 June 1999	01/07/1999				
Name and	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  NL - 2280 HV Rijswijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Alfaro Faus, I				

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International dication No PCT/EP 99/00097

	Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
	WO 9719089	Α	29-05-1997	AU	7665196 A	11-06-1997
				EP	0874852 A	04-11-1998
	EP 311090	A	12-04-1989	US	4801600 A	31-01-1989
	Li Jiioyo	Α.	12 04 1505	AU	2350788 A	13-04-1989
				CA	1322001 A	07-09-1993
				DK	562888 A	10-04-1989
İ				FI	884610 A	10-04-1989
				JР	1132569 A	25-05-1989
1				PT	88713 B	31-12-1992
-				SÜ	1616518 A	23-12-1990
				US	4921869 A	01-05-1990
				US	4985429 A	15-01-1991
				US	5032605 A	16-07-1991
				US	4965268 A	23-10-1990
				US	5036093 A	30-07-1991
				US	5036092 A	30-07-1991
				US	5039690 A	13-08-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International ktenzeichen PCT/EP 99/00097

IPK 6	//(C07D498/04,265:00,209:00),(C07D487/04,235:00,209:00), (C07D487/04,241:00,209:00)						
Nach der Inte	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassif	ikation und der IPK					
	RCHIERTE GEBIETE						
Recherchiert IPK 6	Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  IPK 6 C07D A61K						
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sowe	eit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen				
Während de	r internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Nar	ne der Datenbank und evtl. verwendete S	suchbegriffe)				
CAISWE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN						
	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.				
Kategorie*	Bezeichtung der Veronenmichtung, sowert errordernich anter Angade						
А	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29. Mai siehe Ansprüche 1,9	1997	1,7				
A	EP 0 311 090 A (DU PONT) 12. April siehe Seite 18, Zeile 25 - Zeile 5 Anspruch 1	1,7					
		·					
	itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie					
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den alligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeufsam anzusehen ist der nicht als besonders bedeufsam anzusehen ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert. sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum wirden eine Maßnahmen bezieht "R" Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist "R" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist							
<del></del>	s Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen R	echerchenberichts				
	22. Juni 1999 01/07/1999						
Name und	Name und Postanschnft der Internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  Bevollmächtigter Bediensteter						
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Alfaro Faus, I Fax: (+31-70) 340-3016						

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröttentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale: enzeichen
PCT/EP 99/00097

	Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		glied(er) der atentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
	WO	9719089	Α	29-05-1997	AU	7665196 A	11-06-1997
					EP	0874852 A	04-11-1998
	EP	311090	Α	12-04-1989	US	4801600 A	31-01-1989
					AU	2350788 A	13-04-1989
1					CA	1322001 A	07-09-1993
1					DK	562888 A	10-04-1989
					FI	884610 A	10-04-1989
1					JP	1132569 A	25-05-1989
-					PT	88713 B	31-12-1992
					SU	1616518 A	23-12-1990
					US	4921869 A	01-05-1990
					US	4985429 A	15-01-1991
-					US	5032605 A	16-07-1991
					US	4965268 A	23-10-1990
					ÜS	5036093 A	30-07-1991
-					US	5036092 A	30-07-1991
					ÜS	5039690 A	13-08-1991